



Диагностика промикролитных изменений пузырной желчи методом кристаллографии

Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А., Глазырина Н. Н., Фаррахов А. М.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, ул. Коммунаров, д. 281, г. Ижевск, 426034, Россия

Для цитирования: Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А., Глазырина Н. Н., Фаррахов А. М. Диагностика промикролитных изменений пузырной желчи методом кристаллографии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;189(5): 12–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-12-18

✉ Для переписки:

**Хохлачева
Наталья Александровна**
stoxel@yandex.ru

Вахрушев Яков Максимович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

Хохлачева Наталья Александровна, доктор мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

Глазырина Наталья Николаевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

Фаррахов Артур Марселевич, клинический ординатор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП

Резюме

Цель исследования. Определение зависимости микроструктуры желчи от степени дестабилизации желчи и от возраста пациентов с I (докаменной) стадией ЖКБ.

Материал и методы. Обследовано 396 пациентов с I стадией желчнокаменной болезни (ЖКБ). 1 группу составили 125 пациентов молодого возраста (25–44 лет), 2 группу — 164 пациента среднего возраста (45–59 лет), 3 группу — 107 пациентов пожилого возраста (60–74 лет). В верификации диагноза, помимо анамнестических и общеклинических данных, использованы результаты ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря, исследование физико-химических свойств желчи. Для изучения морфологической картины пузырной желчи использовалась кристаллография.

Результаты. При оценке пузырной желчи пациентов с I стадией желчнокаменной болезни отмечается уменьшение угла наклона жидкокристаллических линий, а так же — появление оптически активных включений, таких как разветвленные дендриты с пластинчатыми ветвями, спутанно-волоконистые агрегаты, щитообразные агрегаты и коротко разветвленные дендриты. При увеличении склонности желчи к камнеобразованию возрастает оптическая активность микрокристаллов, определяются пластинчатые друзы и разветвленные платообразные агрегаты. Степень нарушения микроструктуры желчи нарастает с увеличением возраста пациентов.

Заключение. Кристаллография является высокочувствительным, но в то же время простым в исполнении методом и может быть широко использована в ранней диагностике желчнокаменной болезни.

Ключевые слова: ранняя диагностика желчнокаменной болезни, литогенная желчь, морфометрия желчи

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-189-5-12-18>



Diagnosis of promicrolithic changes in gallbladder bile by crystallography

Ya. M. Vahrushev, N. A. Hochlacheva, N. N. Glazyrina, A. M. Farrakhov

"Izhevsk State Medical Academy", st. Kommunarov, 281, Izhevsk, 426034, Russia

For citation: Vahrushev Ya. M., Hochlacheva N. A., Glazyrina N. N., Farrakhov A. M. Diagnosis of promicrolithic changes in gallbladder bile by crystallography. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;189(5): 12–18. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-12-18

Yakov M. Vakhrushev, Doctor Med. Professor, Head of the Department of Internal Diseases With a Nursing Course;
ORCID: 0000-0001-9424-6316

Nataliya A. Khokhlacheva, Doctor Med. Professor of the Department of Internal Diseases with a nursing course;
ORCID: 0000-0003-4634-2658

Nataliya N. Glazyrina, Department of propaedeutics of internal diseases with a course of nursing, assistant;
ORCID: 0000-0003-0846-8882

Artur M. Farrakhov, clinical resident of the Department of General Practitioner and Internal Diseases with the course of emergency medical care; ORCID: 0000-0003-1459-2337

✉ *Corresponding author:*
Nataliya A. Khokhlacheva
stoxel@yandex.ru

Summary

The aim of the study. Determining the dependence of the bile microstructure degree of destabilization of bile and on the age of patients with the I (pre-stone) stage of the cholelithiasis.

Material and methods. About 396 patients with stage I of cholelithiasis. 1 group consisted of 125 young patients (25–44 years), 2 groups — 164 middle-aged patients (45–59 years), 3 group — 107 elderly patients (60–74 years). In verification of the diagnosis, in addition to anamnestic and general clinical data, the results of ultrasound examination (ultrasound) of the gallbladder, the study of the physical and chemical properties of bile are used. Crystallography was used to study the morphological pattern of the gallbladder.

Results. In the evaluation of the bladder bile of patients with stage I gallstone disease, there is a decrease in the angle of the tilt of the liquid crystal lines, as well as the appearance of optically active inclusions, such as branched dendrites with plate branches, matted-fiber aggregates, shield-shaped units and short-branched dendrites.

Conclusion. Crystallography is highly sensitive, but at the same time an easy-to-perform method and can be widely used in early diagnosis of gallstone disease.

Keywords: early diagnosis of cholelithiasis, lithogen bile, bile morphometry

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Одной из актуальных проблем клинической гастроэнтерологии является желчнокаменная болезнь (ЖКБ), имеющая высокую и год от года возрастающую распространенность, выраженное негативное влияние на социальную активность и качество жизни [1, 2, 3].

Неспецифичность клинических проявлений, бессимптомное течение затрудняют своевременную клиническую диагностику холелитиаза.

Перспективным направлением на сегодня представляется изучение фазового состава различных биосред организма, основывающееся на

представлении об участии жидких кристаллов в патогенезе ряда заболеваний [4,5]. Биологические жидкости, в частности, желчь, при определенных условиях, способны кристаллизоваться с образованием рвзличных узоров, находящихся в зависимости от характера патологического процесса, что позволяет использовать их для диагностических целей [6,7,8].

Цель исследования: определение зависимости микроструктуры желчи от степени дестабилизации желчи и от возраста пациентов с I (докаменной) стадией ЖКБ.

Материал и методы

Обследовано 396 пациентов с I стадией ЖКБ (классификация ЦНИИГ, 2001), развившейся на фоне различной билиарной патологии (дисфункции желчевыводящих путей, хронический некалькулезный холецистит). Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования $p=0,80$ и выполнен с помощью статистических программных пакетов Statistica 6.1 компании Stat Soft, позволяющих оценить выборочную совокупность, как соответствующую нормальному распределению. Возраст пациентов составил от 25 до 74 лет. Мужчин было 145 (36,7%), женщин – 251 (63,3%).

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России на базе ГЭО БУЗ УР ГKB № 8 МЗ УР, ГП № 1 г. Ижевска в период с 2016 по 2020 гг. Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия, согласно приказа № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 года (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 года под № 24082), было одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России (протокол заседания 529 от 24 января 2017 г.).

При включении пациентов в исследование учитывались критерии включения и невключения. Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте 20–60 лет с I стадией ЖКБ.
2. Наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Беременность и лактация.
2. Общее состояние тяжелой степени.
3. Онкологические заболевания.
4. Психические расстройства.
5. Отсутствие подписанного информированного согласия.

Согласно классификации ВОЗ (2012), 1-ю группу составили 125 пациентов молодого возраста (25–44 лет), 2-ю группу – 164 пациента среднего возраста (45–59 лет), 3-ю группу – 107 пациентов пожилого возраста (60–74 лет). Формирование групп осуществлялось методом случайной и типологической выборки, обследуемые группы пациентов были уравновешены по полу.

В верификации диагноза, наряду с анамnestическими и общеклиническими данными,

учитывались результаты ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря («SONIX OP» (Канада)). Всем больным проводилось многофракционное дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим, морфометрическим, биохимическим и физическим исследованием желчи.

В желчи определялась суммарная концентрация желчных кислот – ЖК_ж, холестерина – ХС_ж [9], вычислялся индекс литогенности желчи – холатоголестериновый коэффициент (ХХК_ж). По методике, разработанной для слюны [10] и адаптированной нами для желчи, проводилось исследование поверхности натяжения (ПН_ж) и вязкости (ВЗ_ж). Удельный вес желчи (УВж) определяли с помощью ареометра для урины АУ (Украина), кислотность желчи (рНж) – методом рН-метрии.

Для изучения морфологии (микроструктуры) пузырной желчи (порция В) использовалась кристаллография (поляризационная микроскопия) – метод исследования, основанный на способности ряда кристаллообразующих веществ формировать различные структуры. Просмотр препаратов производился методом простой поляризации в проходящем свете при помощи микроскопа «Leica» DM 2500 (объектив х 3,5) с цифровой камерой Leica DFC 420 и программного обеспечения Leica applications через 3 часа и через 24 часа после его приготовления. При помощи программы «ImageJ» (Free Ware) определяли особенности микроструктуры желчи, изображения вводили в компьютер, анализировали и обрабатывали их с помощью оригинальной компьютерной программы ВИДЕО-тест.

В контрольную группу вошли 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, не имевшие жалоб со стороны пищеварительной системы.

Полученные результаты анализировали с помощью программ статистической обработки Microsoft Excel 2010 и PSPP. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, распределение приближалось к нормальному. В связи с распределением, близким к нормальному, в исследовании использовались параметрические методы статистики. Данные представлены в виде $M \pm SD$. При оценке статистической достоверности различий (p) и сравнении количественных показателей в двух группах использовался критерий Стьюдента (T). Различия между группами принимались за статистически значимые при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ($p < 0,05$).

В работе использовался метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции (r) по формуле Пирсона.

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}}$$

где r – коэффициент корреляции, x, y – переменные, $\bar{x}, \bar{y}$ – средние значения переменных

Результаты

При УЗИ желчного пузыря в 100% выявлен билиарный сладж, при микроскопии желчи в 72,6% – кристаллы холестерина и билирубината кальция. У всех обследованных пациентов обнаружены изменения биохимического состава желчи, соответствующие I стадии ЖКБ (табл. 1). Уменьшение

ЖКЖ, стабилизирующих коллоидное состояние желчи, является пусковым моментом осаждения ХСЖ и пересыщения желчи. Логично, что ухудшается индекс ее литогенности (ХХКЖ). Как видно из таблицы, с возрастом риск холелитиаза увеличивается.

Показатель	Контрольная группа (n=50)	1 группа больных (n=125)	2 группа больных (n=164)	3 группа больных (n=107)
ХСЖ (ммоль/л)				
Порция В	7,56±0,07	27,76±2,14*	29,96±2,45*	19,96±2,15*
Порция С	3,63±0,06	14,99±2,16*	14,87±1,33*	8,41±1,54*
ЖКЖ (ммоль/л)				
Порция В	54,33±0,14	49,35±2,17*	48,93±2,67*	26,02±1,34*
Порция С	20,76±0,20	18,01±2,23	17,37±2,31	10,43±2,01*
ХХКЖ (ед)				
Порция В	7,15±0,07	2,77±0,04*	1,63±0,07*	1,3±0,07*
Порция С	6,14±0,10	1,45±0,04*	1,16±0,07*	1,2±0,07*
ВЗ _ж (ед)				
Порция В	2,74±0,20	3,78±0,29*	4,15±0,3*	4,41±0,56*
Порция С	2,52±0,02	3,22±0,03*	3,81±0,19*	4,23±0,8*
ПН _ж (мкН/м)				
Порция В	22,31±0,15	22,95±2,15	24,16±2,03	28,34±1,16*
Порция С	22,05±0,14	24,99±1,19*	25,96±1,19*	28,04±2,41*
УВж (ед):				
Порция В	1019,70±0,32	1023,00±2,45*	1030,00±2,15*	1036,0±2,03*
Порция С	1010,22±0,18	1010,00±2,14	1016,00±1,34*	1023,0±2,0*
рНж (ед)				
Порция В	7,72±0,03	6,48±0,03*	5,87±1,04*	5,00±1,01*
Порция С	7,62±0,06	6,94±0,18*	6,19±1,06*	5,39±1,00*

Таблица 1
Показатели физико-химического исследования желчи у здоровых и больных ЖКБ

Примечание:
n-число наблюдений; * - P<0,05 достоверность по сравнению с контролем.

Table 1
Indicators of the physico-chemical study of bile in healthy and patients with GI
Note:
n-the number of observations; * – P<0.05 confidence compared to the control.

На ранней стадии ЖКБ у молодых людей метаболизм экзогенного холестерина происходит медленнее, у пожилых – снижается активность 7-альфа-гидроксалазы, участвующей в синтезе желчных кислот из холестерина [11, 12]. Нами получены аналогичные данные: в 1-й группе литогенность желчи главным образом связана с повышенным уровнем ХСЖ, в 3-й группе – со сниженным уровнем ЖКЖ, во 2-й группе – эти процессы относительно уравновешены.

При исследовании физико-коллоидных свойств желчи обследуемых пациентов (табл. 1) определялось увеличение ВЗ_ж, ПН_ж, что согласуется с данными литературы [13, 14]. Литогенность желчи,

определяемая ее физическими характеристиками, также возрастает в более старших возрастных группах.

Интересны данные корреляционного анализа между биохимическими и физико-коллоидными свойствами желчи (табл. 2). Установленная отрицательная зависимость между УВж, ВЗ_ж, ПН_ж и ХХКЖ свидетельствует в пользу того, что на литогенез влияет реология желчи: ее сгущение, снижая растворимость, способствует осаждению кристаллов холестерина, агрегации и нуклеации. Помимо этого, положительная корреляция между рНж и ХХКЖ позволяет утверждать, что желчное камнеобразование наиболее вероятно в кислой среде.

Показатель	УВж В	ВЗж В	ПНж В	рНж В
ХХК «В»	-0,4	-0,48	-0,39	0,32
Р	<0,0001	>0,05	<0,0001	<0,05
Показатель	УВж С	ВЗж С	ПНж С	рНж С
ХХК «С»	-0,4	-0,48	-0,39	0,32
Р	>0,05	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Таблица 2
Корреляция между холато-холестериновым коэффициентом и показателями физико-коллоидных свойств желчи

Примечание:
р – достоверность показателя корреляции.

Table 2
Correlation between the cholatocholesterol coefficient and indicators of the physico-colloidal properties of bile
Note:
p is the confidence of the correlation indicator.

Процесс желчного камнеобразования проходит следующие стадии: пересыщение, кристаллизация и рост кристалла [3,11,13,15]. Пересыщенная холестерином везикула неустойчива, в процессе агрегации она образует жидкие кристаллы. Далее

происходит нуклеация и осаждение твердых кристаллов (моногидрат холестерина), что является ключевым звеном и основой литогенеза [13,16].

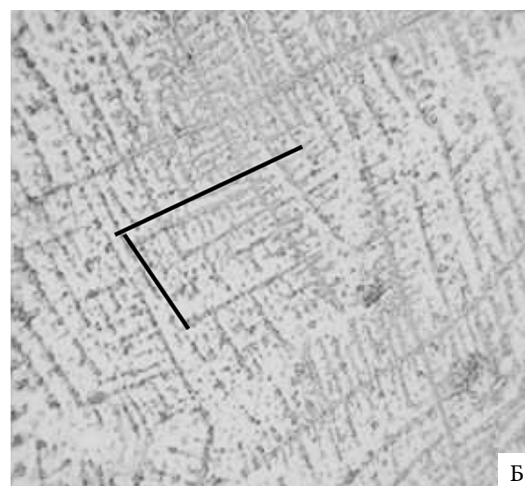
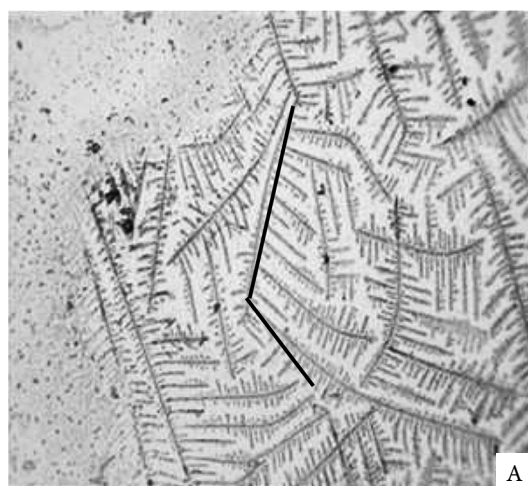
В желчи здоровых лиц методом кристаллографии обнаружены широко разветвленные

Рисунок 1.

Кристаллограммы желчи:
А – желчь здоровых лиц;
Б – желчь
пациентов 1 группы.

Figure 1.

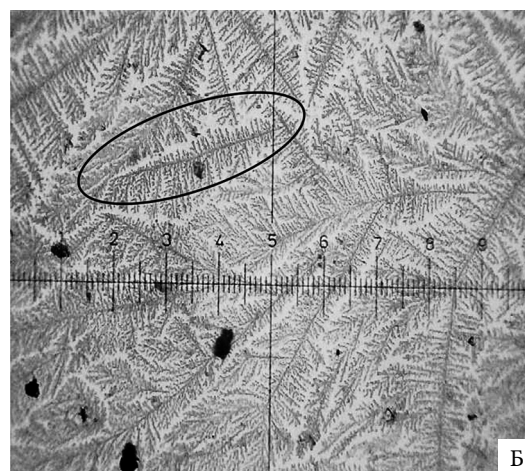
Bile crystallograms: A – bile of
healthy individuals; B-bile
patients of group 1.

**Рисунок 2.**

Кристаллограммы желчи
пациентов 1 группы: А –
разветвленные дендриты;
Б – спутанно-волокнистые
агрегаты.

Figure 2.

Bile crystallograms of group
1 patients: A-branched
dendrites; B-tangled-fibrous
aggregates.



кристаллы с жидкокристаллическими линиями (ЖКЛ) (рис. 1А), угол наклона которых составлял $98,97 \pm 2,92^\circ$.

Микроструктура желчи пациентов I стадий ЖКБ находилась в зависимости от возраста. Для 1-й группы (рис. 1Б) также были характерны широко разветвленные кристаллы, но наблюдалось уменьшение угла наклона ЖКЛ до $46,16 \pm 3,67^\circ$ (доверительность (р) по отношению к контролю $< 0,01$) и нечеткость структуры (11,2%).

Помимо этого, в докаменной стадии ЖКБ определяются включения с различной степенью оптической активности. Для 1-й группы (рис. 2: А, Б), имеющей наиболее низкую степень

литогенности желчи, характерны кристаллы с низкой оптической активностью – разветвленные дендриты (39,2%) и спутанно-волокнистые агрегаты (49,6%).

Для 2-й группы (рис. 3: А, Б), имеющей большую степень литогенности желчи, характерны кристаллы с высокой оптической активностью – щитовидные агрегаты (41,7%) и коротко разветвленные дендриты (58,5%).

Микроструктура еще более литогенной желчи пациентов 3-й группы (рис. 4: А, Б) представлена пластинчатыми друзами и разветвленными платообразными агрегатами (39,2% и 47,6% соответственно).

Обсуждение

Выделенные морфотипы, скорее всего, соответствуют промикролитам и микролитам, образующимся в I стадии ЖКБ, поскольку отсутствуют у здоровых лиц. Литогенная желчь – это желчь, склонная преципитировать холестерин с образованием жидкокристаллических структур с высокой оптической активностью [6,7]. Найденные кристаллооптические структуры имеют селективную морфологию в соответствии с возрастом и со степенью литоген-

ности желчи. При увеличении литогенности желчи возрастает оптическая активность кристаллов [16], склонность ее преципитировать холестерин с образованием жидкокристаллических структур [14,17].

В отличие от физико-химического исследования желчи, определяющего только количественное и качественное содержание ее компонентов, кристаллография позволяет выявлять более глубокие изменения в структуре желчи [3].

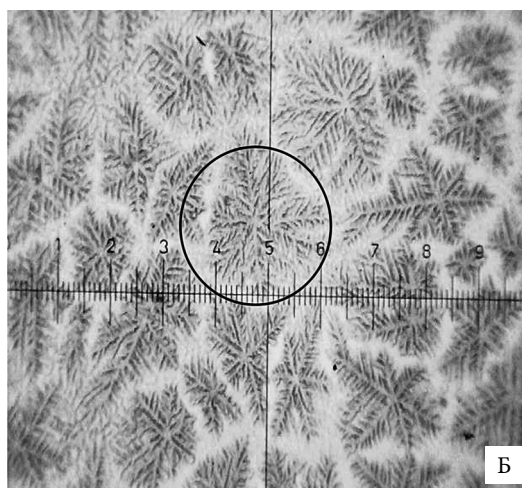
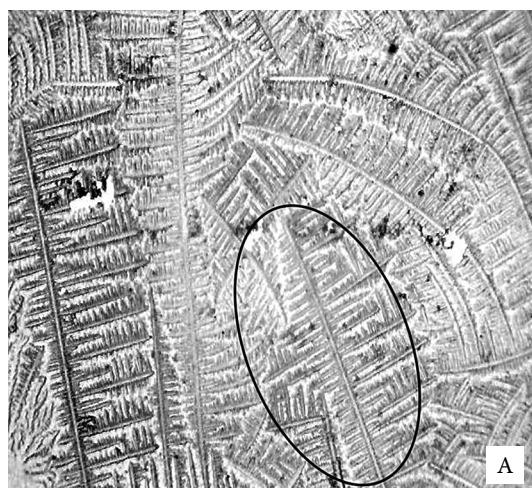


Рисунок 3.
Кристаллограммы желчи пациентов 2 группы:
А – щитообразные агрегаты;
Б – коротко разветвленные дендриты.

Figure 3.
Bile crystallograms of patients of group 2: A-thyroid aggregates; B-short branched dendrites.

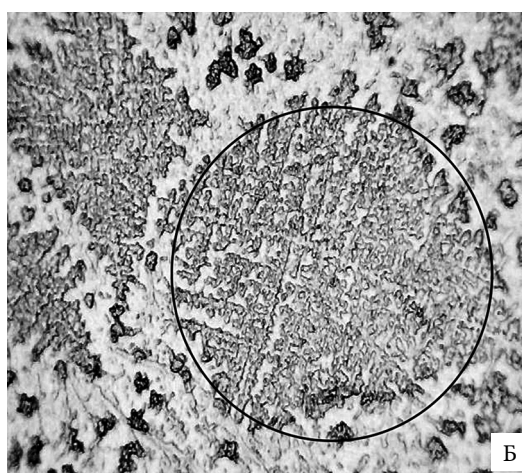
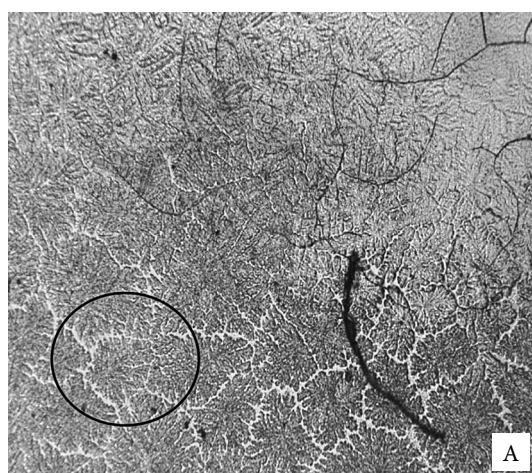


Рисунок 4.
Кристаллограммы желчи пациентов 3 группы: А – пластинчатые друзы, Б – разветвленные платообразные агрегаты.

Figure 4.
Bile crystal diagrams of patients of group 3: A-lamellar druses, B-branched platelike aggregates.

Выводы

1. Кристаллография желчи является высокочувствительным, но в то же время простым в исполнении методом и может быть широко использован в ранней диагностике ЖКБ.
2. Щитообразные агрегаты и коротко разветвленные дендриты в желчи являются переходными формами (промикролитами) и предшествуют образованию микролитов – микрокристаллов в виде пластинчатых друз и разветвленных платообразных агрегатов.
3. Степень дестабилизации желчи, нарушения ее микроструктуры нарастают с увеличением возраста пациентов.

Литература | References

1. Vakhrushev J. M., Khokhlacheva N. A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(3):30–35. (In Russ.) DOI: 10.20514/2226–6704–2016–6–3–30–35
Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;3:30–35. DOI: 10.20514/2226–6704–2016–6–3–30–35
2. Lazebnik LB, Il'chenko AA. [How realistic and effective is primary cholecystolithiasis prophylaxis?]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(4):3–6. Russian. PMID: 21919234.
Лазебник Л. Б., А. А. Ильченко. Насколько реальна и ефективна первична профілактика холелітіаза? *Експериментальна і клінічна гастроентерологія*. 2011; 4: 3–6.
3. Lazebnik L. B., Ilchenko A. A. ZHelchno-kamennaya bolezni'. Puti resheniya problemy [Cholelithiasis. Ways to solve the problem]. *Therapeutic Archive*. 2005; 77 (2): 5–9.
Лазебник Л. Б., А. А. Ильченко. Желчно-каменная болезнь. Пути решения проблемы // *Терапевтический архив*. 2005; 77 (2): 5–9.
4. Buzoverya M.E, Shcherbak Y.P., Shishpor I. V., et al. Microstructural analysis of biological fluids. *Technical physics*. 2012; 82 (7): 123–128.
Бузоверя М. Э., Щербак Ю. П., Шишпор И. В. и др. Микроструктурный анализ биологических жидкостей. *Журнал технической физики*. 2012; 82 (7): 123–128.

5. Savina L. V., Pavlischuk S. A., Bolotova E. V., et al. Christalloscopic hyperactive markers of mediator system [Crystalloscopic markers of neurotransmitter system hyperactivity] *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2006; 1–2: 92–95.
Савина Л. В., Павлищук С. А., Болотова Е. В. и др. Кристаллоскопические маркеры гиперактивности системы медиаторов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006; 1–2: 92–95.
6. Potekhina Iu P. Morfologicheskoe issledovanie zhelchi v diagnostike zabolevaniy zhelcheyvodiashchikh putei [Morphological study of bile in the diagnosis of biliary diseases]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2003;(3):92–8, 119. Russian. PMID: 14556555.
Потехина Ю. П. Морфологическое исследование желчи в диагностике заболеваний желчевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; 3 92–98.
7. Potekhina Yu.P., Zubeev P. S., Strakhov A. V. Kristallografiya i viskozimetriya pri zhelchnokamennoi bolezni. [Crystallography and viscometry in cholelithiasis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2001; 3: 33–35.
Потехина Ю. П., Зубеев П. С., Страхов А. В. Кристаллография и вискозиметрия при желчнокаменной болезни. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001; 3: 33–35.
8. Vakhrushev IaM, Khokhlacheva NA. [Possibilities of using of crystal-optic qualities of bile in early diagnostic stage of cholelithiasis]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(4):26–30. (In Russ.) PMID: 21916198.
Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А. Возможности использования кристаллооптических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; 4: 26–30.
9. Miroshnichenko V. P., Gromashevskaya L. P., Kasatkina M. G. Opredelenie soderzhaniya zhelchnykh kislot i kholesterina v zhelchi. [Determination of the content of bile acids and cholesterol in bile]. *Laboratornoe delo*. 1978; 3: 149–153.
Мирошниченко В. П., Громашевская Л. П., Касаткина М. Г. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. *Лабораторное дело*. 1978; 3: 149–153.
10. Redinova T. L. Karies zubov. [Dental caries]. Izhevsk, 2011, 96 p.
Рединова Т. Л. Кариес зубов. Ижевск, 2011: 96 с.
11. Il'chenko AA. [Bile acids in norm and pathology]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(4):3–13. Russian. PMID: 20623947.
Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 4: 3–12.
12. Hohlacheva N. A., Sergeeva N. N., Vahrushev Y. M. Age and gender peculiarities of development of gallstone disease. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(1):34–39. (In Russ.) Doi: 10.20514/2226–6704–2016–6–1–34–39
Хохлачева Н. А., Сергеева Н. Н., Вахрушев Я. М. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни. *Архив внутренней медицины*. 2016; 1(27): 34–39. DOI: 10.20514/2226–6704–2016–6–1–34–39.
13. Ivanchenkova R. A. Khronicheskie zabolevaniya zhelcheyvodyashchikh putei. [Chronic diseases of the biliary tract]. Moscow. Atmosfera Publ., 2006, 415 p.
Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. Москва: Атмосфера, 2006: 415 с.
14. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N. A., Gorbunov A. Yu. Zhelchnokamennaya bolezni' (epidemiologiya, rannaya diagnostika, dispanserizatsiya). [Cholelithiasis (epidemiology, early diagnosis, medical examination)]. Izhevsk, Tipografiya UDGU, 2014, 132 p.
Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А., Горбунов А. Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). Ижевск: Типография УДГУ, 2014; 132 с.
15. Carey M.C., Cohen D.E. Biliary transport of cholesterol in vesicles, micelles and liquid crystals. *Bile Acids and the Liver*: MTP Press, 2007: 287–300.
16. Savina LV, Kokueva OV, Golovanova ES, Kadygrob GV. Kristalloopticheskie struktury zhelchi pri khronicheskom beskamennom kholetsistite [Crystallo-optic structures of bile in chronic acalculous cholecystitis]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2002;(5):59–62, 128. (In Russ.) PMID: 12619579.
Савина Л. В., Кокуева О. В., Голованова Е. С. и др. Кристаллооптические структуры желчи при хроническом бескаменном холецистите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002; 5: 59–62.
17. Khokhlacheva N. A., Suchkova E. V., et al. Morfometricheskoe issledovanie zhelchi i vozmozhnoe ego ispol'zovanie v rannei diagnostike zhelchnokamennoi bolezni. [Morphometric study of bile and its possible use in the early diagnosis of cholelithiasis] *Materialy 41-i Nauchnoi sessii TsNIIG «Rasshiryaya granitsy»*. Moscow, 5–6 march 2015: G31–32.
Хохлачева Н. А., Сучкова Е. В. и др. Морфометрическое исследование желчи и возможное его использование в ранней диагностике желчнокаменной болезни. *Материалы 41-й Научной сессии ЦНИИГ «Расширяя границы»*. Москва, 5–6 марта 2015: Г31–32.